

Vastgesteld d.d.
19 november 2020

**Openbaar verslag van de 963^e vergadering van het
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen,
woensdag 7 oktober 2020 te Utrecht**

DATUM	AANPASSING	VERSIE
10-12-2020	Eerste versie openbaar verslag	1
01-05-2023	Aanpassing betreft de agendapunten: 4 (gedeeltelijk), 7.a, 7.b, 10.a, 10.b, 10.c, 10.d, 10.e, 10.f, 10.g en de actiepuntenlijst.	2

- 1 **Opening**
- 2 **Belangenconflicten**
- 3 **Vaststellen agenda**
- 4 **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**
- 5 **Collegerverslagen**
- 6 **Geneesmiddelenbewaking**
 - 6.1 **Geneesmiddelenbewaking: nationaal, of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS**
 - 6.2 **Geneesmiddelenbewaking: NL=*concerned* of NL=CMS**
- 7 **Productgebonden zaken nationaal of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS**
 - 7.a
Brilique
ticagrelor
Cardiovasculair
 - 7.b
Lonquex
lipefilgrastim
Oncologie
- 8 **Bezwaarschriften**
- 9 **Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)**
- 10 **Productgebonden zaken waarvoor NL=*concerned* of NL=CMS**
 - 10.a
Alymsys en Oyavas
bevacizumab

- 10.b Oncologie
Epidyolex
cannabidiol
Neurologie
- 10.c Keytruda
pembrolizumab
Oncologie
- 10.d Pradaxa
dabigatran
Cardiovasculair
- 10.e Progit
itopride
Gastro-intestinaal
- 10.f Rukobia
fostemsavir
Infectieziekten
- 10.g Siklos
hydroxycarbamide
Hematologie
- 11 *Drug Regulatory Science* / Wetenschappelijke zaken**
- 12 Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**
- 12.a Agendapunt vervallen
- 12.b CMDh-agenda 13-14 oktober 2020
- 12.c PRAC-verslag 28 september – 1 oktober 2020
- 13 Zaken ter informatie**
- 13.1 Zaken door voorzitter afgehandeld**
- 13.2 Actiepuntenlijst**
- 13.3 Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Wob verzoeken**
- 13.4 Overzicht perscontacten**
- 13.5 Wetenschappelijke adviezen**
- 13.6 Pediatrische onderzoeksplannen**
- 13.7 Overige zaken**
- 13.8 Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie**
- 14 Rondvraag**
- 15 Sluiting**

- Agendapunt 1** **Opening**
De voorzitter opent de 963^e Collegevergadering en heet alle aanwezigen welkom. In verband met de coronamaatregelen zijn alleen de voorzitter en de secretaris fysiek in de zaal aanwezig.
- Agendapunt 2** **Belangenconflicten**
Collegevoorzitter De Boer meldt ten aanzien van agendapunt 10.c dat hij in het verleden subsidie heeft ontvangen van de betreffende firma. Op basis van het integriteitsbesluit wordt besloten dat er sprake is van een belangenconflict. De heer De Boer zal niet deelnemen aan de discussie, slotberaadslaging en eventuele stemming van dit agendapunt. Gedurende de bespreking van dit agendapunt is Collegelid De Graeff voorzitter.
Collegelid Deneer meldt ten aanzien van agendapunt 7.a dat zij betrokken is geweest bij onderzoek waarin ook het betreffende geneesmiddel werd gebruikt. Op basis van het integriteitbeleid wordt besloten dat er geen sprake is van een belangenconflict.
- Agendapunt 3** **Vaststellen agenda**
De agendavolgorde is gewijzigd. Na de agendapunten 1 t/m 4 volgt agendapunt 12. Hierna volgen agendapunten 7.b, 10.a, 10.c, 7.a, 10.d, 10.g, 10.b, 10.e en 10.f. De agenda wordt afgesloten met agendapunten 13 t/m 15. Met inachtneming van deze wijzigingen wordt de agenda vastgesteld.
- Agendapunt 4** **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**
Informatie vertrouwelijk tot definitief besluit is weggelaten.
- Afmeldingen**
Collegelid Guchelaar is verhinderd.
- COVID-19 - ontwikkelingen op het gebied van behandelingen en vaccins**
Voor het coronavaccin van AstraZeneca is een interactieve beoordeling (*rolling review*) gestart. Nederland is hiervoor Co-Rapporteur. Een interactieve beoordeling houdt in dat de reeds beschikbare documentatie beoordeeld kan worden al voordat de formele handelsvergunningaanvraag is ingediend. Ook voor het vaccin van Pfizer en BioNTech is een interactieve beoordeling gestart.
Vanuit het College wordt gevraagd wat de huidige stand van zaken is rondom de beschikbaarheid van remdesivir. In reactie hierop wordt toegelicht dat de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) gaat over de coördinatie hierover. De IGJ heeft 6 oktober een bericht gepubliceerd waarin wordt aangegeven dat het voor ziekenhuizen is toegestaan om onderling de voorraad remdesivir te verdelen indien nodig.
- Stand van zaken omtrent diverse verontreinigingen**
Metformine
Dit onderwerp is eerder besproken in de 961^e Collegevergadering (d.d. 9 september 2020). Toen werd opgemerkt dat handelsvergunninghouders van metformine bevattende geneesmiddelen zijn gevraagd onderzoek te doen naar het risico op nitrosamine-vorming tijdens productie, van zowel het werkzame bestanddeel als het eindproduct en alle eindproduct batches te testen op de aanwezigheid van nitrosamines.

Inmiddels zijn de testresultaten binnen van bijna alle handelsvergunninghouders van de in Nederland beschikbare metformines. Voor drie van deze metformines ligt het NDMA-gehalte boven de vastgestelde limiet in 50%-100% van de geteste eindproduct batches. Twee daarvan hebben een klein marktaandeel, waarvan er één al in 2019 is ingetrokken in Nederland en voor de andere heeft de firma al een variatie ingediend om de samenstelling te wijzigen. Het derde product heeft een groot marktaandeel. Voor dit product zijn de volledige testresultaten nog niet binnen. De productie van dit product met de betreffende eindproductfabrikant is stopgezet, er wordt alleen nog geproduceerd met de eindproductfabrikant waarvan de geteste batches een NDMA-gehalte hebben beneden de vastgestelde limiet.

Kijkend naar het totaal aan testresultaten wordt geschat dat op dit moment 5% van de batches op de Nederlandse markt een NDMA-gehalte heeft dat boven de vastgestelde limiet ligt. Voor de overige geteste batches ligt het NDMA-gehalte onder de limiet. Benadrukt wordt dat dit percentage nog kan veranderen, aangezien deze schatting alleen is gebaseerd op de tot nu toe beschikbare testresultaten.

Ook op Europees niveau is door de meeste lidstaten inmiddels data verzameld over het NDMA-gehalte in metformineproducten. Hierop volgt een *Incident Review Network (IRN)*, waarin o.a. wordt besproken of moet worden overgegaan tot terugroepacties. Het doel is om tot een geharmoniseerde aanpak te komen.

Opgemerkt wordt dat dit onderwerp voor onrust zorgt onder zowel behandelaars als patiënten. Huisartsen hebben aangegeven nauwer betrokken te willen worden bij de acties die op dit gebied worden ondernomen. Benadrukt wordt dat e.e.a. goed moet worden afgestemd met het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) en Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP).

Irbesartan (05-04-2023: 'azido' toegevoegd)

Twee weken geleden heeft een firma melding gedaan van een azido verontreiniging in irbesartan afkomstig van een Chinese grondstoffabrikant. De verontreiniging zou worden gevormd tijdens de productie van de grondstof. Momenteel test de firma batches op de aanwezigheid van deze verontreiniging. Tot nu toe komt bij 20% van de geanalyseerde batches de hoeveelheid onzuiverheid boven de gestelde limiet van 5 ppm. Ook de Chinese grondstoffabrikant doet onderzoek. De *European Directorate for the Quality of*

Medicines (EDQM) is nauw betrokken. Volgens een eerste beoordeling van de EDQM is er ook bij de productie van losartan en valsartan een risico op de productie van deze onzuiverheid. Voor olmesartan medoxomil en candesartan cilexetil zou dit risico lager zijn, aangezien de onzuiverheid niet wordt gevormd gedurende de laatste syntheseschappen. Volgens de eerdergenoemde firma betreft dit een mutagene onzuiverheid, uitgaande van de positieve resultaten van een AMES test. Een andere firma heeft echter ook een AMES test gedaan, waarbij de betreffende onzuiverheid wel wordt aangetroffen, maar niet als mutageen wordt aangemerkt. Om deze discrepantie te kunnen beoordelen is de AMES test van de firma opgevraagd.

Vervolgens zullen de vervolgstappen worden bepaald.

In Nederland zijn er 23 handelsvergunningen voor producten met irbesartan afkomstig van de betreffende Chinese grondstoffabrikant. Op Europees niveau zijn dat er meer. Nederland is de *Reference Member State (RMS)* voor de meeste van deze producten. Nederland (Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd [IGJ] en het aCBG) is daarom door de *European Medicines Agency (EMA)* verzocht de 'lead' te nemen.

Commercieel vertrouwelijke informatie is weggelaten.

-
- Agendapunt 5** **Collegeverslagen**
Er zijn geen Collegeverslagen geagendeerd.
- Agendapunt 6** **Geneesmiddelenbewaking**
- Agendapunt 6.1** **Geneesmiddelenbewaking: nationaal, of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS**
Er zijn in deze categorie geen producten geagendeerd.
- Agendapunt 6.2** **Geneesmiddelenbewaking: NL=*concerned* of NL=CMS**
Er zijn in deze categorie geen producten geagendeerd.

Agendapunt 7 Productgebonden zaken nationaal of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS

Agendapunt 7.a Brilique

Productnaam	Brilique
Werkzaam bestanddeel	ticagrelor
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 60 mg
Indicatiegebied	Cardiovasculair
ATC-code	B01AC24
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Spanje
RVG-nummer	106298, 117202, 119263
Zaaknummer	751360

Het betreft de 3^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Brilique, co-administered with acetylsalicylic acid (ASA), is indicated for the prevention of atherothrombotic events in adult patients with*

- coronary artery disease (CAD) and type 2 diabetes mellitus (T2DM) without a history of myocardial infarction who have undergone percutaneous coronary intervention (PCI) or
- acute coronary syndromes (ACS) or
- a history of myocardial infarction (MI) and a high risk of developing an atherothrombotic event (see sections 4.2 and 5.1).

For further details see sections 4.2 and 5.1.”

Toe te voegen tekst is onderstreept.

De 1^e ronde van deze variatie is eerder besproken in de 938^e Collegevergadering (d.d. 9 oktober 2019). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van de voorgestelde indicatie-uitbreiding. Het aangetoonde cardiovasculaire voordeel weegt niet op tegen het verhoogde risico op bloedingen. Ook is de subgroep die de firma aandraagt onvoldoende gerechtvaardigd.”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

Er zijn geen nieuwe inzichten opgedaan. Het College blijft van mening dat het kleine cardiovasculaire voordeel niet op tegen het verhoogde risico op bloedingen. Ook blijft de door de firma aangedragen subgroep onvoldoende gerechtvaardigd. De rationale voor deze subgroep blijft onduidelijk, en het effect bij deze subgroep is ook niet overtuigend.

Vertrouwelijke informatie is weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad.

Conclusie

Het College blijft **negatief** ten aanzien van de voorgestelde indicatie-uitbreiding. Het aangetoonde cardiovasculaire voordeel weegt niet op tegen het verhoogde risico op bloedingen. Ook is de subgroep die de firma aandraagt onvoldoende gerechtvaardigd

Agendapunt 7.b

Lonquex

Productnaam	Lonquex
Werkzaam bestanddeel	lipefilgrastim
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie in voorgevulde spuit: 6 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L03AA14
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Finland, Co-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	111069
Zaaknummer	824554

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Lonquex is indicated in ~~adults~~ adult and paediatric patients with 6 months of age or older for reduction in the duration of neutropenia and the incidence of febrile neutropenia in patients treated with cytotoxic chemotherapy for malignancy (with the exception of chronic myeloid leukaemia and myelodysplastic syndromes).”* Toe te voegen tekst is onderstreept.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met een gerandomiseerde, open-label fase II studie. Hierin zijn de werkzaamheid, farmacokinetiek (PK), farmacodynamiek (PD), veiligheid, verdraagbaarheid en immunogeniciteit van lipefilgrastim vergeleken met die van filgrastim. De studie is uitgevoerd bij 42 kinderen met (Ewing) rhabdomyosaroom die werden behandeld met chemotherapie. Het primaire eindpunt is *Duration of Severe Neutropenia* (DSN). Op basis van dit eindpunt worden geen significante verschillen gezien tussen beide behandelgroepen. De secundaire eindpunten laten eenzelfde beeld zien.

- De geïncludeerde patiëntenpopulatie is erg heterogeen in termen van tumortype en chemotherapie. Zowel het tumortype als de chemotherapie zijn van invloed op de incidentie, ernst en duur van de neutropenie. Dit bemoeilijkt de interpretatie van de studieresultaten.
- Aanvankelijk wordt voorgesteld de firma te laten bediscussiëren of op basis van de PK/PD modelleringen kan worden geëxtrapoleerd vanuit volwassenen naar kinderen, gelet op de onzekerheden omtrent de interpretatie van de studieresultaten. Het College is echter van mening dat op basis van de huidige beschikbare data de werkzaamheid bij kinderen >2 jaar voldoende is onderbouwd. Daarbij wordt opgemerkt dat men er op basis van het werkingsmechanisme vanuit kan gaan dat wanneer Lonquex werkt bij één specifiek type tumor en chemotherapie, het ook werkt bij andere tumortypen en chemotherapieën.
- Voor kinderen <2 jaar is de werkzaamheid onvoldoende onderbouwd. In de studie zijn geen kinderen uit deze leeftijdsgroep geïncludeerd. Ook kan op dit moment niet worden geëxtrapoleerd vanuit volwassenen, aangezien de PK/PD parameters voor deze groep onvoldoende zijn omschreven. Hierover is een *major objection* geformuleerd.

- Bij het soortgelijke, reeds goedgekeurde geneesmiddel Neulasta (pegfilgrastim) is in de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC) een waarschuwing opgenomen over het veiligheidsprofiel bij jonge kinderen. In reactie hierop wordt toegelicht dat er ten tijde van het opnemen van deze waarschuwing nog weinig ervaring was met de toepassing bij kinderen. Inmiddels is er meer ervaring opgedaan. Verder is het zo dat het veiligheidsprofiel voor een deel gedreven wordt door de zware chemotherapie die deze patiënten ook ondergaan.

Vertrouwelijke informatie is weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad.

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van deze indicatie voor kinderen >2 jaar. Bij deze groep is de werkzaamheid op basis van de huidige beschikbare data voldoende aangetoond.

Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor kinderen <2 jaar. Voor deze groep zijn er geen klinische data beschikbaar, en op basis van de huidige beschikbare PK/PD data kan niet worden geëxtrapoleerd vanuit volwassenen. Dit is *een major objection*.

Agendapunt 8

Bezwaarschriften

Er zijn geen bezwaarschriften geagendeerd.

Agendapunt 9

Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)

Er zijn geen beleidszaken geagendeerd.

Agendapunt 10

Productgebonden zaken waarvoor NL=concerned of NL=CMS

Agendapunt 10.a

Alymsys en Oyavas

Productnamen	Alymsys en Oyavas
Werkzaam bestanddeel	bevacizumab
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor infusie: 25 mg/ml
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XC07
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Oostenrijk, Co-Rapporteur = Zweden
RVG-nummer	126204, 126205
Zaaknummer	783576, 783663

Het betreft de 2^e ronde van twee aanvragen via de centrale procedure. Dit zijn biosimilar-aanvragen met Avastin als referentiegeneesmiddel. De firma's vragen dezelfde indicaties aan als voor Avastin zijn goedgekeurd: "Treatment of patients with carcinoma of the colon or rectum; breast cancer; non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC); renal cell carcinoma; cervical cancer; and epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer." Dit is een verkorte weergave van de huidige goedgekeurde indicaties.

Kwaliteit, Non-klinische onderzoeken en Klinische onderzoeken

Eerder in de procedure werd geconcludeerd dat de beschikbare data op gebied van kwaliteit, farmacokinetiek (PK) en non-klinisch de *biosimilarity* voldoende onderbouwen. Wel werd een *major objection* geformuleerd over het ontbreken van veiligheidsdata over een langere termijn.

- Inmiddels zijn langere termijn veiligheidsdata beschikbaar gekomen. Deze wijzen op een veiligheidsprofiel dat vergelijkbaar is met dat van het referentiegeneesmiddel. Wel is er onzekerheid met betrekking tot een aantal *Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction* (SUSAR) die niet eerder zijn bediscussieerd door de firma. De Rapporteurs formuleren hierover een *major objection*. Het College vindt dit een *other concern*. Erkend wordt dat de SUSAR onverwacht zijn in het kader van een *biosimilar* aanvraag, maar gelet op het totale, acceptabele veiligheidsprofiel vindt het College dit geen *major objection*.
- Door een programmeerfout moesten de werkzaamheidsresultaten opnieuw worden geanalyseerd. De heranalyse heeft de resultaten met betrekking tot het primaire eindpunt veranderd. Nu wordt op basis van de *Overall Response Rate* (ORR) alleen *biosimilarity* gezien in de *Intention To Treat* (ITT) populatie, en niet in de *Per Protocol* (PP) dataset. De secundaire eindpunten wijzen nu uit dat bevacizumab minder werkzaam is dan het referentiegeneesmiddel. De Rapporteurs formuleren een *major objection* waarin de firma wordt verzocht de mogelijke oorzaken van dit verschil in werkzaamheid te onderzoeken. Het College steunt deze *major objection*, en voegt daaraan toe dat de klinische studieresultaten moeten worden besproken in de context van de *overall* beschikbare data over de *biosimilarity*.
- Opgemerkt wordt dat de resterende klinische onzekerheden niet hoeven te betekenen dat *biosimilarity* niet is aangetoond. In een *biosimilarity exercise* worden

de data op gebied van kwaliteit, non-klinisch en PK in principe het zwaarst meegewogen, en dit geval is op die gebieden de *biosimilarity* voldoende aangetoond. Deze zienswijze is in lijn met het standpunt dat het College inname bij een aanvraag voor Kanjinti (trastuzumab), een biosimilar van Herceptin (900^e Collegevergadering, d.d. 14 maart 2018). Ook daar was sprake van een overschrijding van de vooraf gedefinieerde equivalentiemarge. Dit werd toen acceptabel geacht. Een belangrijke overweging daarbij was dat bij *biosimilar* aanvragen de klinische data in toenemende mate ondergeschikt worden beschouwd aan kwaliteitsdata. Een vergaande karakterisering op gebied van kwaliteit geeft in de meeste gevallen een beter inzicht in *biosimilarity* dan de relatief ongevoelige klinische studies.

- Besloten wordt in een komende Collegevergadering, en buiten context van een specifiek product, van gedachten te wisselen over de rol van klinische studies in de *biosimilarity exercise*. Dit is een actiepoint.

Vertrouwelijke informatie is weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Hoewel men op basis van de data op gebied van kwaliteit, non-klinisch en PK in principe voldoende overtuigd is van *biosimilarity*, moet het waargenomen verschil in werkzaamheid op klinisch gebied worden opgehelderd. Dit is een *major objection*.

Agendapunt 10.b

Epidyolex

Productnaam	Epidyolex
Werkzaam bestanddeel	cannabidiol
Farmaceutische vorm en sterkte	drank: 100mg/ml
Indicatiegebied	Neurologie
ATC-code	Nog niet toegekend
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Denemarken, Co-Rapporteur = Tsjechië,
RVG-nummer	122465
Zaaknummer	798178

Het betreft de 2^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Epidyolex is indicated for use as adjunctive therapy of seizures associated with Lennox Gastaut syndrome (LGS) or Dravet syndrome (DS), in conjunction with clobazam, for patients 2 years of age and older.*

For use as adjunctive therapy of seizures associated with tuberous sclerosis complex (TSC) for patients 1 year of age and older.”

Toe te voegen tekst is onderstreept.

De 1^e ronde van deze variatie is eerder besproken in de 956^e Collegevergadering (d.d. 2 juli 2020). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. Het College is voldoende overtuigd van de klinische relevantie van de aangetoonde werkzaamheid, maar *major objections* resteren op gebied van PK, de dosering en de veiligheid.”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

In deze ronde blijven de *major objections* uit de vorige ronde grotendeels onopgelost. De Rapporteur formuleert mede op basis hiervan twee nieuw *major objections*:

- De indicatie moet worden beperkt tot kinderen ≥ 2 jaar, aangezien voor kinderen < 2 jaar geen farmacokinetiek (PK) data beschikbaar zijn, en extrapolatie vanuit oudere kinderen en volwassenen niet mogelijk is. Het College steunt deze *major objection*.
- In de aangevraagde indicatie moet ‘*in conjunction with clobazam*’ worden opgenomen. Bij patiënten die niet gelijktijdig werden behandeld met clobazam is geen overtuigende klinisch relevante werkzaamheid aangetoond.

Vertrouwelijke informatie is weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. De groep < 2 jaar moet uit de indicatie worden verwijderd. Tevens moet de indicatie worden beperkt tot patiënten die gelijktijdig clobazam gebruiken, aangezien alleen bij die groep klinisch relevante werkzaamheid is aangetoond.

Gedurende de bespreking van agendapunt 10.c is dhr. De Graeff voorzitter, vanwege het belangenconflict van dhr. De Boer.

Agendapunt 10.c

Keytruda

Productnaam	Keytruda
Werkzaam bestanddeel	pembrolizumab
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor concentraat voor oplossing voor infuus: 50 mg en 35 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XC18
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Italië, Co-Rapporteur = Duitsland
RVG-nummer	117895, 115715
Zaaknummer	818368

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie met: *“Colorectal cancer (CRC) - KEYTRUDA as monotherapy is indicated for the first-line treatment of unresectable or metastatic microsatellite instability-high (MSI-H) or mismatch repair deficient (dMMR) colorectal cancer in adults.”*

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met een fase III studie. Hierin is de werkzaamheid en veiligheid van pembrolizumab vergeleken met *Standard of Care* (SoC). De studie is uitgevoerd bij patiënten met CRC in de eerste lijn. De resultaten wijzen op een significante *Progression Free Survival* (PFS) winst voor de patiënten die waren behandeld met pembrolizumab, ten opzichte van de SoC groep. De Rapporteurs formuleren een *major objection* over de indicatie. In de studie waren alleen patiënten opgenomen met stadium IV CRC. De indicatie stelt echter dat patiënten met *‘unresectable or metastatic MSI-H or dMMR colorectal cancer’* in aanmerking komen voor behandeling. De indicatie moet worden beperkt tot de onderzochte patiëntenpopulatie. Dit betekent dat patiënten met een niet-resecteerbaar carcinoom hieruit moeten worden weggelaten. Het College steunt deze *major objection*.

Het College is van mening dat de *benefit/risk* balans positief is, indien de indicatie wordt aangepast zoals benoemd.

Vertrouwelijke informatie is weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad.

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel, op voorwaarde dat deze in lijn wordt gebracht met de onderzochte patiëntenpopulatie.

Agendapunt 10.d

Pradaxa

Productnaam	Pradaxa
Werkzaam bestanddeel	dabigatran
Farmaceutische vorm en sterkte	Geregistreerd - harde capsules: 75 mg, 110 mg en 150 mg Aangevraagd - omhuld granulaat: 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 110 mg en 150 mg poeder en oplosmiddel voor orale oplossing: 6,25 mg/ml
Indicatiegebied	Cardiovasculair
ATC-code	B01AE07
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Denemarken, Co-Rapporteur = Frankrijk
RVG-nummer	125786, 125787, 125788, 125789, 125790, 125791, 125792
Zaaknummer	766469

Het betreft een 3^e ronde van een variatie en een *line-extension* via de centrale procedure. De variatie betreft een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie met: “*Treatment of venous thromboembolic events (VTE) and prevention of recurrent VTE in paediatric patients from birth to less than 18 years of age. For age appropriate dosage forms, see section 4.2.*”

Met de *line-extension* worden twee nieuwe toedieningsvormen aangevraagd in diverse sterktes.

De 1^e ronde van deze variatie is besproken in de 946^e Collegevergadering (d.d. 6 februari 2020). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van deze variatie en *line-extension* voor dit geneesmiddel. *Major objections* reteren op gebied van kwaliteit en over de tekortkomingen in de studie waarmee de werkzaamheid bij kinderen wordt onderbouwd.”

Kwaliteit

In de 1^e ronde was niet duidelijk of het omhulde granulaat en de capsules uitwisselbaar zijn. Hierover werd een *major objection* geformuleerd, aangezien de firma claimt dat als alternatief voor de capsules bij kinderen jonger dan 12 jaar ook het omhulde granulaat kan worden gebruikt. Hierover wordt nu opgemerkt dat moeilijk valt vast te stellen welke invloed leeftijd, en welke invloed de formulering heeft op de biobeschikbaarheid. Niettemin is voldoende aangetoond dat wanneer bij kinderen de formuleringen worden toegepast zoals omschreven in de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC), de blootstelling adequaat is. Hiermee is het bezwaar, dat in de 2^e ronde meer als farmacokinetiek (PK) kwestie is geformuleerd, opgelost.

De *major objection* die in de 1^e ronde werd geformuleerd m.b.t. de bereiding van het poeder en oplosmiddel voor orale oplossing, is nu een *other concern* geworden.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

In de 1^e ronde werd een *major objection* geformuleerd waarin de firma o.a. wordt verzocht te onderbouwen waarom de studieresultaten acceptabel zouden zijn, gelet op de beperkingen. In de 2^e ronde zijn een aantal van de bezwaren uit de 1^e ronde niet meer van toepassing, aangezien de volledige dataset beschikbaar is

gekomen. Uit de beoordeling van deze volledige dataset kwamen een aantal nieuwe kwesties naar voren.

- Eén daarvan is de *benefit/risk* balans bij kinderen <2 jaar. Bij deze groep verschilt het coagulatiesysteem en de nierfunctie significant van dat van de andere leeftijdsgroepen. Deze kwestie is inmiddels ook besproken door de *Scientific Advisory Group (SAG)*. Die is van mening dat de beperkte data voor deze groep voldoende zijn, gelet op de *medical need*. Wel is er volgens de SAG een noodzaak voor additionele data, en daarom dient een *Post-Approval Safety Study (PASS)* te worden uitgevoerd. Het College deelt deze zienswijze.
- Een ander punt is de indicatie. Opgemerkt wordt dat het voordeel van behandeling met anticoagulatetherapie minder evident is bij katheter-gerelateerde trombose, dan bij andere soorten VTE. Verder werd in de 2^e ronde opgemerkt dat er bij patiënten met *Cerebral Vein and Sinus Thrombosis (CVST)* mogelijk een ander risico is op met name intracraniale bloedingen, in vergelijking met andere VTE-typen. Ook hierover is in de SAG gesproken. Daar werd geconcludeerd dat de indicatie acceptabel is, indien een contra-indicatie voor opgenomen voor intracraniale infecties, aangezien in de studie een bloeding optrad bij een persoon die een sinustrombose had en een gelijktijdige intracraniale infectie. Volgens het College is een contra-indicatie niet nodig en kan worden volstaan met een waarschuwing. Gewezen wordt op de data voor Xarelto (rivaroxaban), die uitwijzen dat anticoagulatie ook in dat geval veilig is. Bovendien wordt dit signaal ook verder onderzocht in de uit te voeren PASS.

Opgemerkt wordt dat deze lijn ook consistent is met de lijn die is gehanteerd voor Xarelto.

Vertrouwelijke informatie is weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad.

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. De bezwaren uit de vorige ronden zijn grotendeels opgelost. De zienswijze van het College is in lijn met het standpunt dat eerder werd ingenomen voor Xarelto.

Agendapunt 10.e

Progit

Productnaam	Progit
Werkzaam bestanddeel	itopride
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 50 mg
Indicatiegebied	Gastro-intestinaal
ATC-code	A03FA07
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Tsjechië
RVG-nummer	126660
Zaaknummer	800189

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de decentrale procedure. Dit is een generieke aanvraag met Ganaton als referentiegeneesmiddel. De firma vraagt dezelfde indicaties aan als voor Ganaton zijn goedgekeurd: *“Treatment of gastrointestinal symptoms of functional, non-ulcer dyspepsia, like feelings of bloating, gastric fullness, discomfort to pain in epigastrium, anorexia, heartburn, nausea and vomiting. The medicinal product is intended for adults.”* Itopride is tot op heden niet geregistreerd in Nederland.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen

Klinische onderzoeken

- In een bio-equivalentiestudie is aangetoond dat Progit bio-equivalent is aan het referentiegeneesmiddel. Verder is voor de beoordeling gekeken naar de beschikbare literatuur omtrent de werkzaamheid, veiligheid, farmacokinetiek (PK), en farmacodynamiek (PD) van itopride. De literatuur wijst op een PD-effect, maar de klinische relevantie van het PD-effect bij de nu aangevraagde indicatie is niet evident. Verder dient de effectgrootte te worden beschreven in de productinformatie. Over deze kwesties zijn *other concerns* geformuleerd.
- In lijn met de vereisten in de SmPC guideline dienen de symptomen uit de indicatie te worden verwijderd. Dit is een *other concern*.
- Vanuit het perspectief van PD kan itopride worden gezien als me-too van cisapride. Cisapride is van de markt gehaald omdat sprake was van een QT-verlengend effect. Dit roept de vraag op of itopride ook een risico geeft op ongewenste cardiovasculaire effecten. In de literatuur zijn hier wel aanwijzingen voor gevonden. Hierbij wordt wel de kanttekening geplaatst dat het QT-verlengende effect van cisapride een off-target effect is, en dat het werkingsmechanisme van cisapride ook anders is dan dat van itopride. Besloten wordt deze kwestie eerst intern verder uit te zoeken.

Opgemerkt wordt dat de *other concerns* over de klinische relevantie van het PD-effect, en de vragen die mogelijk nog worden geformuleerd over de mogelijke cardiale effecten van itopride, moeten worden gesteld aan de lidstaat waarin het referentiegeneesmiddel is geregistreerd. Aangezien het een generieke aanvraag betreft is dat regulator gezien de beste aanpak.

Vertrouwelijke informatie is weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Bio-equivalentie is aangetoond, maar het College is op basis van de huidige beschikbare literatuurdata nog niet overtuigd van de klinische relevantie van het effect van itopride bij deze indicatie. Verder moet de indicatie worden aangepast.

Agendapunt 10.f

Rukobia

Productnaam	Rukobia
Werkzaam bestanddeel	fostemsavir
Farmaceutische vorm en sterkte	tabletten met verlengde afgifte: 600 mg
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	J05AX29
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-Rapporteur = Ierland PRAC Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	126217
Zaaknummer	783760

Het betreft de 2^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Rukobia, in combination with other antiretrovirals, is indicated for the treatment of adults with multidrug resistant HIV-1 infection for whom it is otherwise not possible to construct a suppressive anti-viral regimen due to resistance, intolerance or safety considerations (see sections 4.4 and 5.1).”*

De 1^e ronde van deze aanvraag is eerder besproken in de 950^e Collegevergadering (d.d. 9 april 2020). Het College kwam toen tot de volgende conclusie “Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Het is aangetoond dat fostemsavir antivirale activiteit bezit, maar er zijn nog teveel onzekerheden om tot een adequate indicatiestelling te komen. Deze onzekerheden betreffen o.a. het identificeren van een patiëntenpopulatie die gevoelig is voor behandeling met fostemsavir, de resistentievorming en de werkzaamheid over langere termijn. Hierover zijn *major objections* geformuleerd.”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen

Klinische onderzoeken

De firma heeft additionele analyses uitgevoerd, maar op basis hiervan is nog steeds niet goed vast te stellen welke patiëntenpopulatie het meest gevoelig is voor behandeling met fostemsavir. Volgens de Co-Rapporteur is de *major objection* uit de vorige ronde niet meer van toepassing, en is de last-resort indicatie voldoende gerechtvaardigd, ondanks de resterende onzekerheden. De Rapporteur vindt dat het bezwaar uit de vorige ronde onvoldoende is opgelost, en stelt in een *major objection* dat de resterende onzekerheden, omtrent resistentievorming en de patiëntenpopulatie die het meeste baat heeft bij behandeling, verder moeten worden onderzocht in een *Post-Approval Efficacy Study* (PAES). Het College steunt hierin het standpunt van de Co-Rapporteur. Volgens het College zal een PAES niet van invloed zijn op de *benefit/risk* weging. Wel dient de zin ‘*due to resistance, intolerance or safety considerations*’ uit de indicatie te worden verwijderd. Deze informatie moet worden opgenomen in rubriek 5.1 (farmacodynamische eigenschappen) van de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC). Met dit in het achterhoofd is het College van mening dat, ondanks dat de bezwaren uit de vorige ronde niet geheel zijn opgelost, de *benefit/risk* balans nu als positief kan worden beschouwd voor deze last-resort patiëntenpopulatie.

Vertrouwelijke informatie is weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad.

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Niet alle onzekerheden uit de vorige ronde zijn weggenomen, maar het College vindt dat het antivirale effect van fostemsavir bij last resort patiënten voldoende is onderbouwd om over de onzekerheden heen te kunnen stappen.

Agendapunt 10.g

Siklos

Productnaam	Siklos
Werkzaam bestanddeel	hydroxycarbamide
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 1000 mg
Indicatiegebied	Hematologie
ATC-code	L01XX05
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = België, Co-Rapporteur = Griekenland
RVG-nummer	73026, 107071
Zaaknummer	818634

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *"Siklos is indicated in adults, adolescents and children older than 2 years suffering from sickle cell syndrome for:*

- *the prevention of recurrent painful vaso-occlusive crises including acute chest syndrome in symptomatic patients ~~adults, adolescents and children older than 2 years suffering from symptomatic Sickle Cell Syndrome (see section 5.1),~~*
- *the treatment of severe chronic anemia (haemoglobin level < 6 g/dL or > 7 g/dL with poor clinical or functional tolerance)."*

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met een sub-analyse van een observationele studie waarin patiënten met ernstige, chronische anemie werden behandeld met Siklos. Het betreft 72 patiënten, maar bij slechts 42 van deze patiënten is een Hb-meting gedaan. Het primaire eindpunt is de absolute verandering in Hb-waarde, 12 maanden na aanvang van behandeling met Siklos. De gemiddelde Hb-waarde bij aanvang van de studie was $7,16 \pm 1.06$ g/dL. De gemiddelde Hb-waarde na 12 maanden behandeling was $7,89 \pm 1.11$ g/dL. Dit is een statistisch significante verbetering van $0,73 \pm 1.30$ g/dL.

- De Rapporteur formuleert een *major objection* over het ontbreken van een placebo-arm, waardoor het daadwerkelijke klinische voordeel moeilijk is vast te stellen. Verder wijst de Rapporteur op de kleine verbetering in Hb-waarde. De firma wordt verzocht de klinische relevantie hiervan te bediscussiëren. Het College voegt hieraan toe dat ook het kleine aantal patiënten de beoordeling van het klinische voordeel bemoeilijkt. Dit moet aan de *major objection* worden toegevoegd. Het College vindt het opmerkelijk en onbegrijpelijk dat bij slechts 42 patiënten de Hb-waarden zijn gemeten, terwijl het totaal aantal patiënten 72 is.
- Het College formuleert een *major objection* over de indicatie. De indicatie is geen goede weergave van de onderzochte patiëntenpopulatie. De helft van de patiënten in de studie had een baseline Hb-waarde van >7 g/dL. Een patiënt met een dergelijke Hb-waarde heeft geen ernstige anemie. Het is niet duidelijk hoeveel van de geïncludeerde patiënten een Hb-waarde hadden van <6 g/dL.

Vertrouwelijke informatie is weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. De huidige beschikbare data bieden onvoldoende onderbouwing voor werkzaamheid bij deze patiëntenpopulatie. De indicatie is geen goede afspiegeling van de onderzochte patiëntenpopulatie en de klinische relevantie van het effect is onduidelijk.

- Agendapunt 11** **Drug Regulatory Science / Wetenschappelijke zaken**
Er zijn geen wetenschappelijk zaken geagendeerd.
- Agendapunt 12** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**
- Agendapunt 12.b** **CMDh-agenda 13-14 oktober 2020**
Het College heeft kennisgenomen van de agenda van de *Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human*. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar de openbare agenda van de CMDh op de website van de *European Medicines Agency* (EMA).
- Agendapunt 12.c** **PRAC-verslag 28 september – 1 oktober 2020**
Het College heeft kennisgenomen van het verslag van de *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) en de daarin besproken onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar het openbare verslag van de PRAC op de website van de *European Medicines Agency* (EMA).
- Signaal remdesivir en acuut nierfalen**
Wereldwijd zijn er 450 meldingen van acuut nierfalen die worden geassocieerd met remdesivir. De causaliteit is moeilijk vast te stellen, aangezien COVID-19 (waarbij remdesivir wordt ingezet als behandeling) ook wordt geassocieerd met nierproblemen. In een aantal gevallen is er echter sprake van een duidelijke tijdsrelatie, waarbij patiënten herstelden nadat de behandeling met remdesivir werd gestaakt. In dierstudies wordt ook ernstige niertoxiciteit gezien, maar de relevantie van deze studies voor mensen is onduidelijk. Verder is bekend dat remdesivir renaal wordt geklaard, maar er is geen duidelijk farmacologisch mechanisme bekend voor directe nefrotoxiciteit. Volgens de PRAC is een verdere beoordeling van de causaliteit nodig.
- Naar aanleiding hiervan wordt opgemerkt dat in de 962^e Collegevergadering (d.d. 24 september 2020) is gesproken over de meldingen die bij Bijwerkingencentrum Lareb waren binnengekomen. Daar kwam ook ter sprake dat er onder behandelaars discussie is of remdesivir wel of niet gegeven kan worden bij een renale klaring < 30 ml/min. In de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC) is dit niet opgenomen als contra-indicatie, maar het wordt wel sterk ontraden. In de praktijk lijkt het geneesmiddel bij deze patiëntengroep frequent voorgeschreven te worden. Het College gaf toen aan van mening te zijn dat terughoudendheid geboden is. Remdesivir wordt renaal geklaard, waardoor de spiegel en daarmee de toxiciteit hoger uit kan vallen bij een renale klaring < 30 ml/min. De *benefit/risk* balans bij deze patiëntengroep is niet bekend.
- Agendapunt 13** **Zaken ter informatie**
- Agendapunt 13.1** **Zaken door voorzitter afgehandeld**
Er zijn geen zaken geagendeerd.

-
- Agendapunt 13.2** **Actiepuntenlijst**
Er zijn geen actiepunten geagendeerd.
- Agendapunt 13.3** **Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Wob verzoeken**
Er is geen overzicht geagendeerd.
- Agendapunt 13.4** **Overzicht perscontacten**
Er is geen overzicht geagendeerd.
- Agendapunt 13.5** **Wetenschappelijke adviezen**
Er zijn geen wetenschappelijke adviezen geagendeerd.
- Agendapunt 13.6** **Pediatrische onderzoeksplannen**
Er zijn geen onderzoeksplannen geagendeerd.
- Agendapunt 13.7** **Overige zaken**
Er zijn geen overige zaken geagendeerd.
- Agendapunt 13.8** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie**
Er zijn geen agenda's of verslagen geagendeerd.
- Agendapunt 14** **Rondvraag**
Er zijn geen punten voor de rondvraag.
- Agendapunt 15** **Sluiting**
De voorzitter sluit de vergadering en bedankt alle aanwezigen voor hun inbreng.

Actiepuntenlijst

Eén actiepunt is vertrouwelijk tot het agendapunt waaruit deze voortkomt openbaar wordt.

Presentielijst

Prof. dr. A. De Boer (voorzitter)
Mw. dr. J.N. Belo (telefonisch)
Dr. A.M. Bosch (telefonisch)
Mw. dr. V. Deneer (telefonisch)
Prof. dr. P.A. De Graeff (telefonisch)
Prof. dr. R.J. Van Marum (telefonisch)
Prof. dr. F.G.M. Russel (telefonisch)
Dr. G.S. Sonke (telefonisch)

Auteur verslag

Drs. Ing. A. Bergsma